

甘草及其有效成分抗脂肪肝和抗肥胖的研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201422

摘要: 甘草具有抗脂肪肝和抗肥胖的药理作用, 甘草黄酮类化合物和甘草酸类化合物是其有效成分。甘草及其有效成分通过它们的抗氧化作用、活化过氧化物酶体增殖子激活型受体, 抑制蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 或 I 型 11 β -羟基甾体脱氢酶或 I 型大麻素受体, 上调与脂肪酸 β -氧化有关的基因表达, 下调与脂肪生成有关的基因表达, 解除胰岛素抵抗和改善脂代谢、糖代谢紊乱, 产生抗脂肪肝和减肥作用。临床上已将甘草酸类化合物试用于脂肪肝的治疗, 且取得了较好疗效。综述了甘草及其有效成分抗脂肪肝和抗肥胖作用的研究进展, 为抗代谢综合征新药的研发提供依据。

关键词: 甘草; 甘草黄酮类化合物; 甘草酸类化合物; 抗肥胖; 脂肪肝; 代谢综合征

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2015)04-0439-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.04.020

Research advances on anti-obesity and anti-fatty liver effects of licorice and its active components

ZHANG Ming-fa, SHEN Ya-qin

Shanghai Meiyu Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201422, China

Abstract: Licorice has the effects of anti-obesity and anti-fatty liver. Licorice flavonoids and glycyrrhizic acid derivatives are its active components. Licorice and its active components improve carbohydrate and lipid metabolic disorders, and insulin resistance to produce the effects of anti-obesity and anti-fatty liver by anti-oxidation, activation of PPAR, inhibition of PTP1B or 11 β -HSD1 or CB1R to up-regulate the expression of fatty acid β -oxidation-related genes, and to down-regulate the expression of adipogenesis-related genes. In clinic glycyrrhizic acid derivatives have been used to treat for fatty liver, and their clinical efficacy have been proved. This paper reviews the research progress in anti-obesity and anti-fatty liver effects of licorice and its active components to provide the basis for research and development on new drug against metabolism syndrome.

Key words: licorice; licorice flavonoids; glycyrrhizic acid derivatives; anti-obesity; fatty liver; metabolism syndrome

代谢综合征又称胰岛素抵抗综合征, 系脂、糖代谢紊乱所致。代谢综合征早期可仅表现为肥胖、血脂异常、前糖尿病血症, 以后逐渐发展成脂肪肝、高血压、动脉粥样硬化、糖尿病以及其他并发症, 甚至肿瘤。甘草及其有效成分具有改善脂、糖代谢, 抗氧化, 抗炎, 抗肿瘤, 抗血小板聚集, 抗动脉粥样硬化作用^[1-4], 对心、脑、肝、肾等重要器官有良好的保护作用^[5-9]。综述甘草及其有效成分甘草黄酮类化合物(光甘草定、甘草素、异甘草素、甘草查耳酮 A/E、光甘草酚等)和甘草酸类化合物(甘草酸单铵、甘草酸二铵、异甘草酸镁、甘珀酸)的抗脂肪肝、减肥和有关作用机制的研究进展, 以佐证

甘草及其有效成分具有抗代谢综合征的作用。

1 抗肥胖

研究显示甘草粗提物、黄酮类化合物、甘草酸类化合物均有抗肥胖作用。

1.1 甘草粗提物

Armanini 等^[10]给 15 例体质量正常的年轻人每天服用甘草药材 3.5 g, 2 个月后尽管体质量指数并无明显改变, 但脂肪体质量比显著下降, 7 例男性由 12.0% $\pm$ 2.1%, 8 例女性由 24.9% $\pm$ 5.1%分别降为 10.8% $\pm$ 2.9%和 22.1% $\pm$ 5.4%; 细胞外水分(占总水分的百分比), 男女受试者分别由 41.8% $\pm$ 2.0%和 48.2% $\pm$ 1.4%升高到 47.0% $\pm$ 2.3%和 49.4% $\pm$

收稿日期: 2015-04-29

作者简介: 张明发(1946—), 研究员, 研究方向为中药药理。Tel: (021)68928846 E-mail: zhmf_my@126.com

网络出版时间: 2015-07-15 14:00:40

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1409.R.20150715.1400.007.html>

2.1%。由于血浆肾素活性和醛固酮水平也下降,认为甘草是通过其甘草酸类成分抑制脂肪细胞的 I 型 11 β -羟基甾体脱氢酶 (11 β -HSD1) 减少体脂量的。

Mae 等^[11]给 C57BL 肥胖小鼠喂饲甘草乙醇提取物 100~300 mg/kg, 4 周后能显著减少高脂饲料引起的腹内脂肪组织质量升高。

1.2 甘草黄酮类化合物

日本学者将甘草乙醇提取物中的疏水性黄酮部位提取出来, 并命名为甘草黄酮油 (licorice flavonoid oil), 作为新功能食品进行开发。给饮食性肥胖小鼠或大鼠喂饲含 0.5%、1%或 2%甘草黄酮油的高脂饲料 8 周, 与只喂高脂饲料对照组比, 甘草黄酮油组肥胖动物腹部白色脂肪组织质量和体质量增长明显减少^[12-14]。

Ahn 等^[15]给小鼠喂饲含 0.1%和 0.25%甘草超临界 CO₂ 提取物 (富含光甘草定) 的高脂饲料, 8 周后显示都能降低高脂饲料增长小鼠体质量、脂肪细胞体积和白色脂肪组织质量, 产生抗肥胖作用。Birai 等^[16]证实甘草查耳酮类化合物是甘草抗饮食性肥胖的活性成分。

1.3 甘草酸类化合物

给高脂饲料性肥胖大鼠 ig 甘草酸 100 mg/kg 共 4 周, 能显著降低血糖, 提高胰岛素敏感性和血清高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平, 降低血清低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG) 和游离脂肪酸水平, 并显著减少肾、心、股四头肌、腹肌及内脏和皮下脂肪组织中的脂质沉积以及脂肪细胞体积, 使肥胖大鼠的肥胖指数和体质量显著下降^[17-19]。甘草酸的苷元 18 β -甘草次酸也能显著降低高脂饲料性大鼠的血浆脂质水平、体质量和脂肪质量^[20]。

2 抗脂肪肝

肥胖通常伴生脂肪肝, 并可导致肝硬化。很早就发现甘草有显著的保肝作用, 但未见甘草粗提物抗高脂饮食性动物脂肪肝的实验报道, 但有许多甘草黄酮类化合物和甘草酸类化合物抗脂肪肝的研究报道。

2.1 甘草黄酮类化合物

给小鼠喂饲含 0.1%和 0.25%甘草总黄酮 (系富含光甘草定的甘草超临界 CO₂ 提取物) 的高脂饲料, 在产生抗肥胖作用同时显著抑制高脂饲料引起的脂肪肝变性^[15]。给喂高脂高糖饲料加链脉霉素引起 2 型糖尿病的大鼠 ig 甘草总黄酮 100、300 mg/kg 共 5

周, 在降血糖调血脂同时可降低模型动物的肝质量指数^[21]。王根生等^[22-23]报道甘草总黄酮对四氯化碳和乙醇致小鼠的肝损伤也有保护作用。

离体肝脏和肝细胞实验发现甘草苷 (liquiritin) 能保护四氯化碳和对乙酰氨基酚造成的肝细胞损伤^[24-25]。甘草素 (liquiritigenin) 是甘草苷的苷元, 也有保肝作用, 能对抗镉、半乳糖胺/脂多糖对肝脏的损伤^[26-28]。Kim 等^[29-30]报道甘草素和异甘草素不仅对抗氧化应激性肝损伤, 也能减轻喂高脂饲料小鼠的肝脏脂肪累积, 对抗肝脏 X 受体- α (LXR α) 激动剂 T0901317 引起的肝脂肪变性。

2.2 甘草酸类化合物

通常所说的甘草酸实为 18 β -甘草酸, 多以甘草酸单铵形式使用。临床上所用的甘草酸二铵实为以 18 α -甘草酸为主的 18 α -和 18 β -甘草酸混合物, 而异甘草酸镁 (magnesium isoglycyrrhizinate) 才是单一的 18 α -甘草酸。已注册的甘草酸类化合物还有甘珀酸 (carbenoxolone), 系 18 α -甘草次酸琥珀酸氢酯。这些化合物都有显著的保肝作用, 能对抗多种化学药品、免疫等引起的急慢性肝损伤^[31-32]。随着乙型肝炎病毒性肝炎的发病率逐渐下降和脂肪肝发病率的迅速升高, 人们越来越注重它们防治脂肪肝的研究。

2.2.1 甘草酸 Eu 等^[17]报道给高脂饲料性肥胖 (即非酒精性脂肪性肝病) 大鼠 ig 甘草酸 100 mg/kg 共 4 周, 不仅降低血糖、胰岛素抵抗、血脂、血清游离脂肪酸水平, 而且产生减肥和减轻脂肪肝形成作用。Wu 等^[33]认为甘草酸中的苷元 18 β -甘草次酸对抗了脂肪和脂肪酸的肝毒性, 产生抗脂肪肝效应。刘协等^[34]预先连续 30 d 给小鼠 ig 甘草酸脂质体 0.25、0.5、1.0 mL/kg, 结果能对抗酒精急性中毒引起的肝脏 TG 含量升高和肝细胞内脂滴含量升高, 抑制肝细胞脂肪变性形成。

2.2.2 甘草酸二铵 李晓光等^[35]给慢性酒精性脂肪肝大鼠 ip 甘草酸二铵 25 mg/kg, 2 周治疗后显著改善肝功能, 降低模型大鼠升高的血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、 γ -谷氨酰转肽酶和肿瘤坏死因子- α 水平, 显著改善模型大鼠肝脏的脂肪变性和坏死。正常肝细胞离体实验发现 25 mg/L 甘草酸二铵可使慢性酒精性脂肪肝细胞的 S 期细胞明显减少, 即抑制脂肪肝细胞的增殖生长速度, 明显降低酒精性脂肪肝细胞 ALT、AST、 γ -谷氨酰转肽酶的泄漏量^[36]。与上述整体实验结果相一致。

毛志敏等^[37]、Song 等^[38]采用 ip 小剂量四氯化碳加剧高脂饲料性脂肪肝大鼠肝损伤动物模型, 然后 ig 甘草酸二铵 300 mg/kg, 8 周后可减轻脂肪肝形成, 使肝细胞脂肪变性、气球样变性和炎症性浸润明显轻于模型对照组, 血清 ALT、AST 水平和肝组织 TG 水平也明显低于模型对照组。对高脂饲料/维生素 D/丙硫氧嘧啶建立的脂肪肝合并动脉粥样硬化大鼠模型, 甘草酸二铵可通过改善脂、糖代谢紊乱, 减轻模型大鼠肝脂肪病变和动脉粥样硬化程度^[39]。程勇等^[40-41]给已形成饮食性非酒精性脂肪肝大鼠 ig 甘草酸二铵脂质复合物 30~900 mg/kg, 2 或 4 周后能降低饮食性脂肪肝大鼠血清 TC、TG、LDL、ALT、AST 和 γ -谷氨酰转肽酶水平, 甚至降低模型大鼠升高的空腹血糖、空腹胰岛素水平及空腹胰岛素抵抗指数。肝组织病理学观察可见甘草酸二铵脂质复合物明显改善模型大鼠肝细胞的脂肪变性, 使脂滴减少, 炎症减轻。陆伦根等^[42-43]报道给已形成四氯化碳性或酒精性脂肪肝大鼠 ig 甘草酸二铵脂质复合物 250、500、1 000 mg/kg 共 2 周, 结果发现 500 mg/kg 组抗脂肪肝作用最佳, 显著降低模型大鼠升高的血清 ALT、AST 水平, 肝质量指数、肝中 TG、TC 的量, 肝组织细胞脂肪变性和炎症活动度评分, 使模型大鼠的 100%脂肪肝发病率降至 40%。显示了甘草酸二铵脂质复合物有治疗脂肪肝作用。如果在用高脂饲料加酒精制备大鼠脂肪肝模型同时 ig 甘草酸二铵脂质复合物 250、500、1 000 mg/kg 8 周, 都能防止模型大鼠肝组织 TG 含量升高和减轻肝细胞脂肪变性^[44]。

2.2.3 异甘草酸镁和甘珀酸 凌芳等^[45]报道在用脂肪乳建立大鼠非酒精性脂肪肝同时 ig 异甘草酸镁 120 mg/kg, 3 周后能明显减轻模型大鼠血清 TC、TG、游离脂肪酸和 ALT 水平升高, 减轻肝质量指数上升和肝组织 TG、游离脂肪酸水平升高, 以及减轻肝组织脂肪变性和炎症活动度。给慢性四氯化碳中毒性肝损伤大鼠 ip 异甘草酸镁 15、30、60 mg/kg 8 周, 能显著降低慢性肝损伤模型大鼠升高的血清 ALT、AST、唾液酸、透明质酸、一氧化氮、羟脯氨酸水平, 升高被降低的血清总蛋白和白蛋白水平, 明显改善肝组织炎症和肝纤维化, 无 1 例出现皮脂囊肿(模型对照组有 70%大鼠形成严重的皮脂囊肿), 提示异甘草酸镁具有抗脂肪变性、防止肝细胞坏死作用^[46]。Rhee 等^[47]报道甘珀酸能防止肥胖自发突变的纯合子(Lep^{ob/ob})小鼠血浆 TG、游离脂

肪酸升高, 抑制脂肪肝形成和发展。

3 抗脂肪肝、抗肥胖作用机制

肥胖往往是由高脂高糖饮食引起机体胰岛素抵抗所致脂、糖代谢紊乱, 脂肪过度堆积造成。如果脂肪沉积于肝脏则形成脂肪肝。而肥胖症患者的非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患病率高达 57%~74%^[48]。肝脏又是脂、糖代谢的最重要器官之一, 人们常把抗脂肪肝、抗肥胖作用机制研究重点放在肝脏和脂肪组织。甘草及其有效成分降糖、降脂、改善胰岛素抵抗及其机制研究进展已有综述^[1-2], 因此笔者主要从肝脏角度综述抗脂肪肝和抗肥胖作用机制。

目前被广泛接受的 NAFLD 发病机制为二次打击学说: 肝脏被初次打击是源于肝脏的胰岛素抵抗, 由胰岛素抵抗诱发的肝细胞脂质摄取、合成、降解或分泌等过程的改变是肝细胞内脂质沉积的主要原因。而高脂、高糖诱导活性氧爆发, 通过脂质的过氧化反应构成对肝脏的第二次打击, 导致 NAFLD 形成和发展^[37, 40, 48]。

3.1 抗氧化应激

甘草及其有效成分都具有抗氧化作用, 能提高机体抗氧化防御系统和清除自由基能力, 产生抗氧化应激效应^[1-9, 31-32], 对脂肪肝中的氧化应激过程同样有对抗作用。甘草总黄酮能提高 2 型糖尿病模型大鼠血清总抗氧化能力^[21], 保护乙醇或四氯化碳的氧化应激性肝损伤形成, 抑制肝过氧化脂质产物丙二醛水平升高和还原型谷胱甘肽耗竭^[22-23]。其中的光甘草定在降链脲霉素性糖尿病小鼠血糖时也降低肝、肾、胰的丙二醛水平并升高超氧化物歧化酶活性^[49]。甘草素和异甘草素也能抑制氧化应激性肝损伤, Kim 等^[28-30]认为它们是通过激活核因子(NF)E2 相关因子 2(Nrf2)和/或抑制 c-Jun 氨基末端激酶-1(JNK1), 保护肝细胞免遭脂肪累积引起的氧化应激性肝损伤。

甘草酸类化合物对很多种化学药品引起的氧化应激性肝损伤有保护作用^[31-32], 对高糖高脂引起的氧化应激性肝损伤同样有保护作用。毛志敏^[37]、Song 等^[38]认为甘草酸二铵可能是通过下调肝脏组织 CYP2E1 和解偶联蛋白 2 的 mRNA 的表达, 升高肝组织还原型谷胱甘肽、超氧化物歧化酶水平, 降低肝脏丙二醛水平, 从而抑制高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝大鼠脂质过氧化反应, 产生防治脂肪肝的作用。

脂肪肝中炎性细胞因子如肿瘤坏死因子- α

(TNF- α) 是高表达的, TNF- α 可诱导活性氧爆发, 从而促进肝细胞脂肪变性, 甚至凋亡。甘草总黄酮^[21]、甘草酸二铵^[35,40,48]、甘珀酸^[47]和异甘草酸镁^[45]都能降低脂肪肝和血清中 TNF- α 表达, 从而减少活性氧形成和脂质过氧化反应。刘梅梅等^[48]进一步认为甘草酸二铵是通过抑制肝组织中 NF- κ B 抑制蛋白降解, 下调 NF- κ B 的表达, 使 TNF- α 表达下降的。

3.2 对抗胰岛素抵抗调控脂代谢

氧化应激可以诱导胰岛素抵抗。甘草及其有效成分的抗氧化作用在一定程度上可以阻止胰岛素抵抗发生和发展, 有关改善糖代谢方面的胰岛素抵抗见文献[2], 此处讨论脂代谢方面的胰岛素抵抗。

3.2.1 甘草黄酮类化合物 Aoki 等^[12-14]用肝脏的 DNA 的微阵列分析试验发现甘草黄酮油的减肥作用与其上调饮食性肥胖小鼠肝中的与脂肪酸 β -氧化有关基因表达, 下调与脂肪酸合成有关基因表达有关。进一步研究发现甘草黄酮油通过降低固醇调节元件结合蛋白-1c (SREBP-1c) 的 mRNA 水平, 抑制肝脏脂肪酸合成通路中的限速酶脂肪酸合酶和乙酰辅酶 A 羧化酶的 mRNA 表达和酶活性, 甘草黄酮油还通过提高过氧化物酶体增殖子激活型受体 (PPAR)- α 促进肝脏脂肪酸氧化通路中的限速酶脂酰辅酶 A 脱氢酶的 mRNA 表达和酶活性, 产生减肥效应。Honda 等^[50]还发现甘草黄酮油抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 合酶活性, 提高胆固醇 7 α -羟化酶活性和 LDL 受体的 mRNA 水平, 改善胆固醇代谢而降低饮食性肥胖大鼠肝胆固醇和血浆脂蛋白胆固醇水平。

对甘草黄酮类化合物的进一步研究发现, 甘草素和异甘草素可能是通过抑制 JNK1 和/或激活 Nrf2, 抑制肝脏 X 受体- α (LXR α) 介导的 SREBP-1c 活化造成的生脂基因的转录 (脂肪酸合酶、乙酰辅酶 A 羧化酶、ATP-结合盒运载体-A、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶-1), 抑制高脂饲料小鼠肝脏脂肪形成和沉积^[29-30]。Han 等^[51-52]报道甘草查耳酮 A、E (licochalone A、E) 通过激活 AMP 活化的蛋白激酶 (AMPK) / 沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (Sirt 1) 信号转导通路, 抑制 LXR α 介导的 SREBP-1c 及其靶基因如脂肪酸合酶、氨基环丙烷-1-羧酸 (ACC) 的表达, 阻滞肝脂肪生成和沉积。甘草查耳酮 A 还上调 PPAR- α 和脂肪酸运载体 (FAT/CD36) 的基因表达, 促进脂解和脂肪酸转运。Park 等^[53]认为甘草查耳酮是 PPAR- γ 的部分激动剂, 能促进白色脂肪组织中

PPAR- γ 的 mRNA 表达, 减少脂肪细胞体积和促进前脂肪细胞分化。甘草查耳酮还可通过抑制胰脂酶活性, 阻滞脂肪吸收, 产生减肥作用。Birari 等^[16]报道 4 个甘草查耳酮类化合物 7、8、10、11 抑制胰脂酶活性的半数抑制浓度 (IC₅₀) 分别为 7.3、35.5、14.9、37.6 μ mol/L。Choi 等^[54-55]报道光甘草酚 (glabrol) 是酰基辅酶 A: 二酰基甘油酰基转移酶 (DGAT) 的非竞争性抑制剂, 抑制大鼠肝微粒体中 DGAT 活性的 IC₅₀ 为 8.0 μ mol/L, 可阻滞肝脏 TG 的生物合成。光甘草酚也是酰基辅酶 A: 胆固醇酰基转移酶 (ACAT) 的非竞争性抑制剂, 抑制大鼠肝微粒体中 ACAT 活性的 IC₅₀ 为 24.6 μ mol/L、人肝胚细胞瘤 HepG₂ 细胞合成胆固醇酯 (即抑制 ACAT 活性) 的 IC₅₀ 为 26.0 μ mol/L, 可阻滞胆固醇酯和脂蛋白生成, 产生降低胆固醇和胆固醇酯在组织中累积的效应。光甘草定和富含光甘草定的甘草提取物通过抑制 PPAR- γ 和胞苷-胞苷-腺苷-腺苷-胸苷增强子结合蛋白- α (C/EBP- α) 表达, 有效抑制脂肪细胞 3T3-L1 的脂肪形成, 减少高脂饮食性小鼠脂肪细胞体积、白色脂肪组织增生和体质量, 又可通过上调与脂肪酸 β -氧化有关的肉碱棕榈酰基转移酶-1 和下调与糖异生有关的磷酸烯醇丙酮酸羧基激酶和葡萄糖-6-磷酸酶, 有效阻滞高脂饮食性小鼠的肝脂肪变性, 产生减肥和抗脂肪肝效应^[15]。

Kuroda 等^[11,56]报道激活 PPAR- γ 可增强胰岛素对靶组织的效应, 改善胰岛素抵抗, 调控脂、糖代谢。甘草的乙醇、醋酸乙酯或丙酮提取物都具有 PPAR- γ 配体结合活性, 从甘草中分离得到的 16 种黄酮类化合物如甘草香豆素 (glycycoumarin)、格里西轮 (glycyrin)、dehydroglyasperin C 和 D、5'-甲酰光甘草定 (5'-formylglabridin)、(2R,3R)-3,4',7-三羟基-3'-异戊烯基黄烷、(3R)-2',3',7-三羟基-4'-甲氧基异黄烷、kansonol X 和 W、echinatin、shinpterocapin、shinflavanone、gancaonin L、甘草二氢黄酮 A (licoflavanone A)、光甘草酚和光甘草酮 (glabrone) 具有 PPAR- γ 配体结合活性, 这些化合物浓度在 10 mg/L 时配体结合活性是 0.5 μ mol/L 曲格列酮的 3 倍。因此激活 PPAR- γ 可能是甘草及其有效成分对抗胰岛素抵抗, 调控脂、糖代谢的共同机制之一。

另一个共同机制可能与对抗蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (PTP1B) 有关。PTP1B 是负性调节胰岛素信号转导通路上的关键酶, 抑制此酶的负性调节作用也可以产生胰岛素增敏效应。Yoon 等^[57]、Li 等^[58]报

道甘草二氯甲烷提取物和甘草总黄酮对 PTP1B 具有抑制活性,从中分离得到的 PTP1B 抑制剂甘草查耳酮 A 和 E、甘草苯并呋喃 (glycybenzofuran)、glisoflavone 对 PTP1B 的 IC_{50} 在 $25\sim 30\ \mu\text{mol/L}$ 。构效关系研究显示异戊烯基和邻位羟基在异戊烯基黄酮类化合物的抑制活性中是很重要的。动力学研究提示甘草苯并呋喃是竞争性 PTP1B 抑制剂,而 glisoflavone 是混合型抑制剂。异甘草素和甘草素通过抑制 JNK1 提高喂高脂饲料小鼠的小短暂 RNA-122 (microRNA-122) 水平,阻止 PTP1B 产生,对抗肿瘤坏死因子- α , 恢复胰岛素信号转导而消除肝脏胰岛素抵抗^[59]。甘草总黄酮也许还通过抑制 PTP1B 活性,降低 2 型糖尿病大鼠血清中 TNF- α 和瘦素水平,以及对抗 TNF- α 的作用,恢复胰岛素受体和胰岛素受体底物 1/2 的酪氨酸磷酸化以及胰岛素信号转导,改善胰岛素抵抗和降糖降脂作用^[14,21]。

3.2.2 甘草酸类化合物 甘草酸也可通过激动 PPAR, 上调非肝组织 (肾、心、股四头肌、腹肌及内脏和皮下脂肪组织) 的脂蛋白脂酶表达,促进脂肪降解,改善胰岛素抵抗^[17]。甘草酸也抑制 3T3-L1 前脂肪细胞增殖和分化,促进细胞内脂肪降解,降低脂肪细胞内 TG 堆积^[19]。甘草酸的苷元 18 β -甘草次酸可通过拮抗 1 型大麻素受体 (CB1R), 下调大麻素激活丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 及生脂基因 C/EBP- α 和 PPAR- γ 表达,抑制前脂肪细胞分化并降低硬脂酰辅酶 A 去饱和酶-1 和脂肪酸合酶的蛋白水平,促进乙酰辅酶 A 羧化酶磷酸化,抑制脂肪形成,产生减肥效应^[20]。甘珀酸也抑制 Lep^{ob/ob} 小鼠肝脏中 LXR α 、SREBP-1c、脂肪酸合酶、乙酰辅酶 A 羧化酶表达,防止胰岛素抵抗引起的脂肪肝发生和发展^[47]。而 Chia 等^[18]认为甘草酸是通过抑制 I 型 11 β -羟基甾体脱氢酶 (11 β -HSD1) 活性,改善胰岛素抵抗,使积存在皮下和内脏脂肪组织中的脂肪细胞体积变小。

4 脂肪肝的临床治疗

迄今为止尚未见到甘草及其有效成分治疗肥胖病、甘草黄酮类化合物治疗脂肪肝的临床报道。Hajiaghamohammadi 等^[60]采用随机双盲法临床试验了甘草水提物治疗 NAFLD 的疗效,36 例患者口服 2 g 甘草水提物胶囊 2 个月后,血清平均 ALT 从 64.09 IU/mL 显著降至 51.27 IU/mL,平均 AST 从 58.18 IU/mL 显著降至 49.45 IU/mL,但体质量指数无明显变化;而口服安慰剂的对照组,这些指标都

无明显变化。由于甘草酸类化合物是已注册的保肝药,因此常被临床医生试用于 NAFLD 的治疗。

4.1 甘草酸单铵

金伟等^[61]各给 30 例或 36 例 NAFLD 患者静滴 120 mg 甘草酸单铵 4 周,能显著降低患者升高的血清 ALT、AST、白介素 (IL) -6、TNF- α ^[61],也能显著降低患者升高的 ALT、AST、TC、TG、瘦素、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR),并使患者的肝脏 CT 值由治疗前的 0.71 ± 0.30 明显升高到 0.78 ± 0.20 ^[62],显著降低患者升高的 TC、TG、ALT、AST、 γ -谷氨酰转肽酶,临床总有效率为 75% (27/36)^[63]。常规综合治疗糖尿病伴 NAFLD 虽然能显著降低患者升高的血清 ALT、AST、 γ -谷氨酰转肽酶、C 反应蛋白、同型半胱氨酸、空腹血糖、TG、TC、LDL、餐后 2 h 血糖,但如果加用甘草酸单铵 120 mg 静滴 2 周,除不显著改变后 3 项指标外,甘草酸单铵显著增强常规综合疗法的其余所有指标^[64]。加用葛根素^[61-62]、多烯磷脂酰胆碱^[63]、水飞蓟宾^[64]都可以增强甘草酸单铵的降酶、降脂、降低血 IL-6、TNF- α 、瘦素、HOMA-IR^[61-63,65],加用多烯磷脂酰胆碱或水飞蓟宾均可使总有效率由原来的 75% 提高到 94.44%^[63,65]。先静滴后改为口服甘草酸单铵仍可保持对 NAFLD 的治疗效果^[66]。

孙文锦等^[67]报道 NAFLD 患者口服 50 mg 甘草酸单铵 3 次/d, 2 个月以上,都能明显降低患者升高的血清 TG、TC、LDL-C、ALT、AST、 γ -谷氨酰转肽酶,仅轻度升高 HDL-C 水平。甘草酸单铵组的肝功能复常率、复常时间及疗效稳定性均优于葡醛内酯对照组^[68]。多烯磷脂酰胆碱^[67]、阿托伐他汀^[69]均能增强甘草酸单铵对 NAFLD 患者的保肝、降酶、降脂作用,并使 HDL-C 水平明显升高。甘草酸单铵也能增强多烯磷脂酰胆碱对 NAFLD 患者的保肝、降酶、降脂作用^[70]。

4.2 甘草酸二铵

赵继海等^[71]报道给 46 例 NAFLD 患者静滴 150 mg 甘草酸二铵共 3 周,可显著降低患者升高的 ALT、AST、碱性磷酸酶,但不显著降低 TG、TC,即使疗程延长至 8 周也不显著降低 TG、TC^[72]。合用左卡尼汀^[71]或二氯醋酸二异丙胺^[72]可增强甘草酸二铵降 TG、TC 作用。而郭秀丽等^[73]报道如果静滴甘草酸二铵 150 mg, 2 周后改口服甘草酸二铵 150 mg, 3 次/d 共 4 周,虽然不明显降低血脂 (TG、TC、LDL),但在明显降低 ALT、AST、 γ -谷氨酰转肽酶、

总胆红素时显著改善B超影像中的脂肪肝程度和临床症状,使肝区疼痛、腹胀、乏力、排便不畅分别由治疗前的47.62%、54.76%、42.86%、59.52%降至21.43%、19.05%、23.81%、7.14%。如果口服疗程延长至3~6个月,高血脂也可明显降低^[74]。

张启祥等^[75]报道31例NAFLD患者口服甘草酸二铵150 mg,3次/d,24周,显著改善血脂和肝功能指标,降低ALT、AST、 γ -谷氨酰转肽酶、TG、TC、LDL-C水平,升高HDL-C水平,B超影像分级指标也显著改善,且这些改善除LDL-C、HDL-C指标外,其余所有指标都优于口服多烯磷脂酰胆碱100 mg,3次/d组。张国强^[76]也报道口服甘草酸二铵治疗NAFLD的疗效也优于口服谷维素和肌酐等对照组,B超改善率39.6%(19/48)高于对照组的17.5%(7/40),症状改善率85.4%也高于对照组的52.5%。二甲双胍^[77]和辛伐他汀^[78]都能提高甘草酸二铵治疗NAFLD的疗效。

4.3 异甘草酸镁

杨江平等^[79]报道给脂肪肝患者静滴异甘草酸镁100 mg,20 d,显著降低患者血清ALT、AST、 γ -谷氨酰转肽酶、总胆汁酸、TC、TG,临床总有效率85.7%,明显高于静滴多烯磷脂酰胆碱475 mg对照组的65.6%,尤其在显效率方面更为显著(62.8%对21.9%),降脂、降酶作用也明显优于多烯磷脂酰胆碱组。可是周晓玲等^[80]给NAFLD患者静滴100 mg异甘草酸镁30 d,有降低血清ALT、AST、TG作用,但不降低TC,肝脏B超好转率仅为33.3%。其中降ALT、AST作用强于口服600 mg多烯磷脂酰胆碱3次/d对照组,但降TG、TC和肝脏B超好转率不如对照组。如果在静滴异甘草酸镁时加服中药强肝消脂饮,则肝脏B超好转率可达到72.5%,降酶作用进一步增强,降脂作用也优于多烯磷脂酰胆碱,并显著改善HOMA-IR。对于甘草酸单铵、甘草酸二铵治疗无效的难治性NAFLD患者,静滴异甘草酸镁100 mg,20 d,也可以显著改善临床症状、体征和肝功能^[81]。陈尚君等^[82]、王翔燕^[83]分别报道给老年NAFLD患者静滴100 mg异甘草酸镁4周,肝功能(ALT、AST)和血脂(TG、TC、LDL-C)及B超脂肪肝指标均明显改善,总有效率分别为65%和73.2%。如果再加静滴丹参粉0.4 g,血脂、肝功能及B超脂肪肝等指标均显著增强,总有效率分别显著提高至95%和90.2%。异甘草酸镁联用还原型谷胱甘肽治疗NAFLD的总有效率也可提高到

92.86%^[84]。

薛育政等^[85]报道给非酒精性脂肪性肝炎(系NAFLD中的较严重的亚类)患者静滴100 mg异甘草酸镁3周,血清TG、TC、ALT、AST、总胆红素水平显著下降,但肝脏B超脂肪浸润的好转率仅为16.7%,如果加用10 g门冬氨酸鸟氨酸不仅进一步改善肝功能和血脂,还使脂肪浸润的好转率提高到66.7%。陈爱东等^[86]报道给非酒精性脂肪性肝炎患者静滴100 mg异甘草酸镁和80 mg复方二氯醋酸二异丙胺共4周,肝脏影像学检查总有效率可高达86.7%,明显高于静滴甘草酸单铵120 mg和多烯磷脂酰胆碱475 mg对照组的53.3%,降ALT、AST、 γ -谷氨酰转肽酶、TG、TC的总有效率分别为66.7%、63.6%、76.7%、72.7%、60.0%,均明显高于对照组的31.3%、33.3%、39.3%、42.9%、35.7%。伍国顺^[87]报道给81例非酒精性脂肪性肝炎患者静滴100 mg异甘草酸镁和复方丹参注射液共4周,显著降低血清TG、TC、ALT、AST水平,临床总有效率为87.65%,都明显优于还原型谷胱甘肽组的79.01%。

5 结语

薏苡仁等中药具有抗代谢综合征的药理作用^[88],是开发抗脂肪肝和抗肥胖新药的良好资源。甘草具有抗脂肪肝和抗肥胖药理作用,甘草黄酮类化合物和甘草酸类化合物是其有效成分。甘草及其有效成分通过它们的抗氧化作用、活化PPAR,抑制PTP1B或11 β -HSD1或CB1R,上调与脂肪酸 β -氧化有关的基因表达,下调与脂肪生成有关的基因表达,解除胰岛素抵抗和改善脂、糖代谢紊乱,产生抗脂肪肝和减肥作用。尽管中国、韩国、日本、印度、意大利、俄罗斯、马来西亚、伊朗等多个国家的实验室研究证实甘草及其有效成分的抗脂肪肝和减肥作用,且对作用机制做了探讨,发现了抗脂肪肝和减肥的多个作用靶点,但由于缺乏统一的操作步骤、分工与合作,目前尚不能确定哪个靶点是最主要的、哪个靶点是作用的始点,希望今后的药理研究能逐步解决这些问题。临床上已将甘草酸类化合物试用于脂肪肝的治疗,虽然取得了较好疗效,但由于临床研究的设计缺乏严密性与科学性,不是双盲的、安慰剂对照的研究,这些临床观察只能作为今后深入临床研究的参考和始点。

甘草及其有效成分还具有降血糖、抗血小板聚集、抗动脉粥样硬化以及细胞保护作用^[1-9],因此甘草及其有效成分有望成为抗代谢综合征药物。由于

不少甘草酸类化合物已经是注册药物,而甘草酸类化合物又具有一定的皮质激素样作用,长期应用可能会出现不良反应。生产企业可选择甘草黄酮类化合物进行开发,可从提取过甘草酸的甘草残渣作为原料,提取甘草总黄酮或各种甘草黄酮类化合物,不仅能够节约成本,而且大大提高药材资源的利用,既经济又低碳。

参考文献

- [1] 张明发,沈雅琴. 甘草抗动脉粥样硬化和抗血栓形成研究进展 [J]. 西北药学杂志, 2011, 26(3): 222-226.
- [2] 张明发,沈雅琴. 甘草及其有效成分的抗糖尿病药理作用的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2015, 12(1): 1-5.
- [3] Yang R, Wang L Q, Liu Y. Antitumor activities of widely-used Chinese herb—licorice [J]. *Chin Herb Med*, 2014, 6(4): 274-281.
- [4] 管燕,谢强敏. 甘草黄酮对肺部炎症小鼠细胞因子表达和氧化反应的调节作用 [J]. 中草药, 2009, 40(8): 1254-1259.
- [5] 张明发,沈雅琴. 18 α -和 18 β -甘草酸治疗肝病的疗效比较 [J]. 抗感染药学, 2011, 8(3): 163-166.
- [6] 张明发,沈雅琴. 甘草酸类和甘草黄酮类化合物对心脏保护作用的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(4): 429-434.
- [7] 张明发,沈雅琴,张艳霞. 甘草酸对肾损伤的保护作用和临床应用研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(6): 655-659.
- [8] 张明发,金玉洁,沈雅琴. 甘草酸保护脑损伤及改善记忆功能的药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2013, 36(1): 59-63.
- [9] 张明发,赵迎春,沈雅琴. 甘草及其黄酮类化合物的神经保护作用 [J]. 抗感染药学, 2013, 10(3): 170-175.
- [10] Armanini D, De Palo C B, Mattarello M J, et al. Effect of licorice on the reduction of body fat mass in healthy subjects [J]. *J Endocrinol Invest*, 2003, 26(7): 646-650.
- [11] Mae T, Kishida H, Nishiyama T, et al. A licorice ethanolic extract with peroxisome proliferator-activated receptor- γ ligand-binding activity affects diabetes in KK-Ay mice, abdominal obesity in diet-induced obese C57BL mice and hypertension in spontaneously hypertensive rats [J]. *J Nutr*, 2003, 133(11): 3369-3377.
- [12] Aoki F, Honda S, Kishida H, et al. Suppression by licorice flavonoids of abdominal fat accumulation and body weight gain in high-fat diet-induced obese C57BL/6J mice [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2007, 71(1): 206-214.
- [13] Kamisoyama H, Honda K, Tominaga Y, et al. Investigation of the anti-obesity action of licorice flavonoid oil in diet-induced obese rats [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2008, 72(12): 3225-3231.
- [14] Honda K, Kamisoyama H, Tominaga Y, et al. The molecular mechanism underlying the reduction in abdominal fat accumulation by licorice flavonoid oil in high fat diet-induced obese rats [J]. *Anim Sci J*, 2009, 80(5): 562-569.
- [15] Ahn J, Lee H, Jang J, et al. Anti-obesity effects of glabridin-rich supercritical carbon dioxide extract of licorice in high-fat-fed obese mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 51: 439-445.
- [16] Birari R B, Gupta S, Mohan C G, et al. Antiobesity and lipid lowering effects of Glycyrrhiza chalcones: Experimental and computational studies [J]. *Phytomedicine*, 2011, 18(8/9): 795-801.
- [17] Eu C H, Lim W Y, Ton S H, et al. Glycyrrhizic acid improved lipoprotein lipase expression, insulin sensitivity, serum lipid and lipid deposition in high-fat diet-induced obese rats [J]. *Lipids Health Dis*, 2010, 29(1): 81-89.
- [18] Chia Y Y, Liong S Y, Ton S H, et al. Amelioration of glucose homeostasis by glycyrrhizic acid through gluconeogenesis rate-limiting enzymes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 677(1/3): 197-202.
- [19] 罗琴,欧阳立波. 甘草甜素对实验性肥胖大鼠减肥作用及机制探讨 [J]. 中南药学, 2010, 8(3): 204-208.
- [20] Park M, Lee J H, Choi J K, et al. 18 β -glycyrrhetic acid attenuates anandamide-induced adiposity and high-fat diet induced obesity [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2014, 58(7): 1436-1446.
- [21] 赵海燕,王勇,吴力武,等. 甘草黄酮对 2 型糖尿病大鼠血糖、血脂等生化指标的影响 [J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(1): 65-69.
- [22] 王根生,韩哲武. 甘草类黄酮对四氯化碳致小鼠急性肝损伤的影响 [J]. 药学学报, 1993, 28(8): 572-576.
- [23] 王根生,韩哲武. 甘草类黄酮对乙醇所致小鼠肝脏损伤的影响 [J]. 中国药理学通报, 1993, 9(4): 271-273.
- [24] 丁选胜,戴德哉. 甘草苷对四氯化碳肝脏毒性的保护作用 [J]. 中草药, 2003, 34(12): 1122-1123.
- [25] 陈云华,万新,孙建宁,等. 甘草酸、甘草苷、异甘草素对醋氨酚人肝细胞损伤模型的保护作用比较 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(4): 245-248.
- [26] Kim S C, Byun S H, Yang C H, et al. Cytoprotective effects of *Glycyrrhizae radix* extract and its active component liquiritigenin against cadmium-induced toxicity (effects on bad translocation and cytochrome C-mediated PARP cleavage) [J]. *Toxicology*, 2004,

- 197(3): 239-251.
- [27] Kim Y W, Kang H E, Lee M G, *et al.* Liquiritigenin, a flavonoid aglycone from licorice, has a choleretic effect and the ability to induce hepatic transporters and phase-II enzyme [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2009, 296(2): G372- G381.
- [28] Gaur R, Kumar S, Trivedi P, *et al.* Liquiritigenin derivatives and their hepatoprotective activity [J]. *Nat Prod Commun*, 2010, 5(8): 1243-1246.
- [29] Kim Y W, Kim Y M, Yang Y M, *et al.* Inhibition of LXR α -dependent steatosis and oxidative injury by liquiritigenin, a licorice flavonoid, as mediated with Nrf2 activation [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14(5): 733-745.
- [30] Kim Y M, Kim T H, Kim Y W, *et al.* Inhibition of liver X receptor- α -dependent hepatic steatosis by isoliquiritigenin, a licorice antioxidant flavonoid, as mediated by JNK1 inhibition [J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 49(11): 1722-1734.
- [31] 张明发, 沈雅琴. 甘草酸防治肝损伤药理作用的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2010, 7(4): 232-236.
- [32] 张明发, 沈雅琴. 18 α -甘草酸保肝药理作用研究进展 [J]. 抗感染药学, 2011, 8(1): 11-13.
- [33] Wu X, Zhang L, Gurley E, *et al.* Prevention of free fatty acid-induced hepatic lipotoxicity by 18 β -glycyrrhetic acid through lysosomal and mitochondrial pathways [J]. *Hepatology*, 2008, 47(6): 1905-1915.
- [34] 刘 协, 顾呈华, 胡启之, 等. 甘草甜素脂质体对小鼠急性酒精性肝损伤的保护作用 [J]. 中国临床康复, 2004, 8(36): 8260-8261.
- [35] 李晓光, 王晓燕, 于建武, 等. 甘利欣对鼠酒精性肝病治疗作用研究 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2005, 39(3): 266-268.
- [36] 李龙辉, 左国庆, 汤为学. 甘利欣对体外诱导的酒精性脂肪肝细胞的影响 [J]. 重庆医学, 2006, 35(2): 128-1230.
- [37] 毛志敏, 宋海燕, 杨丽丽. 当归和水飞蓟提取混合物对毒性物质诱导的脂肪肝大鼠肝损伤的防治作用 [J]. 中西医结合学报, 2012, 10(2): 193-199.
- [38] Song H Y, Mao Z M, Yang L L, *et al.* Dangfeiliganning capsules attenuate the susceptibility of rat nonalcoholic fatty liver to carbon tetrachloride toxicity [J]. *J Tradit Chin Med*, 2011, 31(4): 327-333.
- [39] 蔡晓波, 魏国华, 范建高. 甘草酸二铵对脂肪肝合并动脉粥样硬化大鼠模型的影响 [J]. 肝脏, 2009, 14(2): 134-135.
- [40] 程 勇, 于 锋. 甘草酸二铵脂质复合物对大鼠非酒精性脂肪肝的治疗效果研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(1): 15-19.
- [41] 刘梅梅, 王 栋, 陈晓蓉. 甘草酸二铵脂质配位体对非酒精性脂肪肝大鼠的影响 [J]. 安徽医科大学学报, 2010, 45(6): 770-773.
- [42] 陆伦根, 徐宏江, 王亚晶, 等. 甘草酸二铵脂质配位体对大鼠四氯化碳性脂肪肝的治疗作用 [J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(10): 786-788.
- [43] 陆伦根, 徐 健, 曾民德, 等. 甘草酸二铵脂质配位体对大鼠酒精性脂肪肝的治疗作用 [J]. 中国天然药物, 2004, 2(6): 372-375.
- [44] 张国顺, 王玉兰, 尚 华, 等. 甘草酸二铵脂质复合物对脂肪肝大鼠的防治作用 [J]. 现代预防医学, 2010, 37(21): 4022-4024.
- [45] 凌 芳, 倪鸿昌. 异甘草酸镁对大鼠非酒精性脂肪性肝炎的防治作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(18): 1587-1589.
- [46] 王 佩, 吴锡铭. 异甘草酸镁对大鼠四氯化碳慢性肝损伤的治疗作用 [J]. 中国新药与临床杂志, 2004, 23(12): 833-836.
- [47] Rhee S D, Kim C H, Park J S, *et al.* Carbenoxolone prevents the development of fatty liver in C57BL/6-Lep ob/ob mice via inhibition of sterol regulatory element binding protein-1c activity and apoptosis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 691(1/3): 9-18.
- [48] 刘梅梅, 陈晓宇, 王 栋, 等. 甘草酸二铵脂质配位体对非酒精性脂肪肝大鼠肿瘤坏死因子- α 表达的影响及机制 [J]. 安徽医科大学学报, 2011, 46(8): 725-728.
- [49] Wu F, Jin Z, Jin J. Hypoglycemic effects of glabridin, a polyphenolic flavonoid from licorice, in a animal model of diabetes mellitus [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(4): 1278-1282.
- [50] Honda K, Saneyasu T, Hasegawa S, *et al.* Effect of licorice flavonoid oil on cholesterol metabolism in high fat diet rats [J]. *Bioci Biotechnol Biochem*, 2013, 77(6): 1326-1328.
- [51] Han J Y, Park S H, Yang J H, *et al.* Licochalcone suppresses LXR α -induced hepatic lipogenic gene expression through AMPK/Sirt1 pathway activation [J]. *Toxicol Res*, 2014, 30(1): 19-25.
- [52] Quan H Y, Kim S J, Kim D Y, *et al.* Licochalcone A regulates hepatic lipid metabolism through activation of AMP-activated protein kinase [J]. *Fitoterapia*, 2013, 86: 208-216.
- [53] Park H G, Bak E J, Woo G H, *et al.* Licochalcone E has an antidiabetic effect [J]. *J Nutr Biochem*, 2012, 23(7): 759-767.
- [54] Choi J H, Choi J N, Lee S Y, *et al.* Inhibitory activity of diacylglycerol acyltransferase by glabrol isolated from the roots of licorice [J]. *Arch Pharm Res*, 2010, 33(2): 237-242.
- [55] Choi J H, Rho M C, Lee S W, *et al.* Glabrol, an acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase inhibitor from licorice roots [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 110(3): 563-566.
- [56] Kuroda M, Mimaki Y, Honda S, *et al.* Phenolics from Glycyrrhiza glabra roots and their PPAR- γ ligand-binding activity [J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(2): 962-970.
- [57] Yoon G, Lee W, Kim S N, *et al.* Inhibitory effect of

- chalcones and their derivatives from *Glycyrrhiza inflata* on protein tyrosine phosphatase 1B [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(17): 5155-5157.
- [58] Li S, Li W, Wang Y, et al. Prenylflavonoids from *Glycyrrhiza uralensis* and their protein tyrosine phosphatase-1B inhibitory activities [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(18): 5398-5401.
- [59] Yang Y M, Seo S Y, Kim T H, et al. Decrease of microRNA-122 causes hepatic insulin resistance by inducing protein tyrosine phosphatase 1B, which is reversed by licorice flavonoid [J]. *Hepatology*, 2012, 56(6): 2209-2220.
- [60] Hajiaghamohammadi A A, Ziaee A, Samimi R. The efficacy of licorice root extract in decreasing transaminase activities in non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled clinical trial [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(9): 1381-1384.
- [61] 金 伟, 董 涛, 栾春燕, 等. 复方甘草酸苷联合葛根素对非酒精性脂肪性肝病患者血清 IL-6、TNF- α 的影响 [J]. 中国药房, 2011, 22(11): 1035-1036.
- [62] 韩怀举, 金 伟, 董 涛, 等. 复方甘草酸苷联合葛根素对非酒精性脂肪性肝病患者血清瘦素及胰岛素抵抗指数的影响 [J]. 中国综合临床, 2014, 30(2): 164-167.
- [63] 刘 义, 徐伟松, 范 辉, 等. 复方甘草酸苷联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪性肝炎临床观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(5): 502-503.
- [64] 李旭芳, 高 静, 李晓岚. 复方甘草酸苷治疗糖尿病非酒精性脂肪肝的疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(26): 90-92.
- [65] 刘 毅. 复方甘草酸苷联合水飞蓟宾治疗青少年非酒精性脂肪肝 36 例 [J]. 中国药业, 2010, 19(2): 80.
- [66] 吕永丰, 叶 琳, 陈清霞, 等. 复方甘草酸苷用于治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床观察 [J]. 中国实用医药, 2010, 5(29): 23-24.
- [67] 孙文锦. 多烯磷脂酰胆碱联合复方甘草酸苷治疗 NAFLD 的疗效观察 [J]. 西部医学, 2012, 24(11): 2172-2173.
- [68] 赵海明. 复方甘草酸苷片治疗非酒精性脂肪性肝炎临床观察 [J]. 西部医学, 2010, 22(7): 1196-1197, 1200.
- [69] 李 丽, 邓树忠. 阿托伐他汀钙联合复方甘草酸苷片治疗 50 例非酒精性脂肪性肝病的临床观察 [J]. 中国卫生产业, 2012, 10(7): 71.
- [70] 赵 奕. 多烯磷脂酰胆碱联合复方甘草酸苷治疗非酒精性脂肪肝临床观察 [J]. 中国乡村医药杂志, 2014, 21(6): 30-31, 33.
- [71] 赵继海, 何金芳, 吴寿荣, 等. 左卡尼汀联合甘草酸二铵治疗非酒精性脂肪肝 46 例疗效观察 [J]. 中国医学创新, 2013, 10(13): 50-51.
- [72] 李 民, 杨 静, 邱俊林. 二氯醋酸二异丙胺联合甘草酸二铵治疗慢性乙型肝炎并脂肪肝疗效观察 [J]. 西部医学, 2008, 20(5): 1013-1014.
- [73] 郭秀丽, 梁丕霞, 徐有青. 甘草酸二铵与多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪性肝炎的疗效比较 [J]. 中国新药杂志, 2012, 21(3): 289-292.
- [74] 辛广芹, 柴丰收, 崔秀贞. 甘利欣治疗肝功能异常脂肪肝的临床研究 [J]. 中国社区医师: 医学专业, 2008, 9(14): 42.
- [75] 张启祥. 甘草酸二铵肠溶胶囊治疗脂肪性肝病疗效观察 [J]. 中国初级卫生保健, 2011, 25(4): 105-106.
- [76] 张国强. 甘草酸二铵肠溶胶囊治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床疗效 [J]. 医学信息, 2008, 21(8): 1394-1395.
- [77] 王 鹏. 二甲双胍联合天晴甘平治疗非酒精性脂肪肝病 51 例疗效观察 [J]. 山东医药, 2010, 50(23): 83-84.
- [78] 李达斌. 辛伐他汀联合甘草酸二铵治疗非酒精性脂肪肝 55 例 [J]. 中国药业, 2014, 23(15): 102-104.
- [79] 杨江平, 张娇艳, 吴安兰. 异甘草酸镁与多烯磷脂酰胆碱治疗脂肪肝的临床研究 [J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(2): 48-49.
- [80] 周晓玲, 谢 胜, 赵正孝, 等. 异甘草酸镁结合强肝消脂饮对非酒精性脂肪肝胰岛素抵抗指数的影响 [J]. 河北医药, 2010, 32(13): 1746-1748.
- [81] 姜明霞, 战丽莹, 葛迎春. 天晴甘美治疗难治性脂肪肝的疗效观察 [J]. 中国医药导报, 2009, 30(31): 168.
- [82] 陈尚君, 蔡栋梁, 费秀斌, 等. 异甘草酸镁联合丹参粉治疗老年脂肪性肝病疗效观察 [J]. 当代医学, 2011, 17(31): 134-135.
- [83] 王翔燕. 异甘草酸镁联合丹参粉治疗老年脂肪性肝病疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2013, 8(1): 133-134.
- [84] 周 艳, 曹雪霞. 异甘草酸镁联合谷胱甘肽治疗脂肪肝疗效观察 [J]. 中国社区医师: 医学专业, 2011, 13(16): 70.
- [85] 薛育政, 沈燮萍, 刘宗良, 等. 门冬氨酸鸟氨酸联合异甘草酸镁对非酒精性脂肪性肝炎的作用研究 [J]. 药品评价, 2008, 5(9): 411-412, 422.
- [86] 陈爱东, 陈东麟. 异甘草酸镁联合复方二氯醋酸二异丙胺治疗非酒精性脂肪性肝炎疗效观察 [J]. 牡丹江医学院学报, 2010, 31(3): 62-63.
- [87] 伍国顺. 异甘草酸镁联合丹参治疗非酒精性脂肪性肝炎的疗效观察 [J]. 中国当代医学, 2011, 18(27): 58-59.
- [88] 张明发, 沈雅琴. 薏苡仁抗代谢综合征的药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(2): 178-183.